

**CORIUM COLLAGEN FIBER BUNDLE-RECONSTITUTING AGENT AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME AGENT**

**Publication number:** JP2002104921

**Publication date:** 2002-04-10

**Inventor:** KANAMARU AKIKO; TADA AKIHIRO; NISHIKAWA KAZUKO

**Applicant:** POLA CHEM IND INC

**Classification:**

**- International:** **A61K31/045; A61P17/00; A61K31/045; A61P17/00;**  
(IPC1-7): A61K7/00; A61K31/045; A61P17/00

**- european:**

**Application number:** JP20000297829 20000929

**Priority number(s):** JP20000297829 20000929

**Report a data error here**

**Abstract of JP2002104921**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a corium collagen fiber bundle-reconstituting agent for adjusting the corium collagen fiber bundle structure a perform the improvement or prevention of wrinkles by incorporating the above agent in a dermal external agent. **SOLUTION:** This corium collagen fiber bundle-reconstituting agent comprises a monoterpene such as eugenol, etc.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-104921  
(P2002-104921A)

(43) 公開日 平成14年4月10日 (2002. 4. 10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

C 4 C 0 8 3

M 4 C 2 0 6

N

U

31/045

31/045

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-297829 (P2000-297829)

(22) 出願日 平成12年9月29日 (2000. 9. 29)

(71) 出願人 000113470

ポークラ化成工業株式会社  
静岡県静岡市弥生町 6 番48号

(72) 発明者 金丸 晶子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポ  
ークラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 多田 明弘

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポ  
ークラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 西川 和子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポ  
ークラ化成工業株式会社戸塚研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真皮コラーゲン線維束再構築剤及びそれを含有する組成物

(57) 【要約】

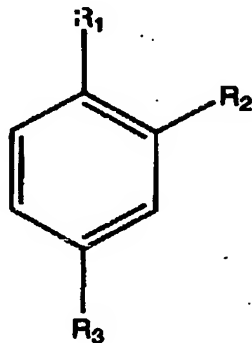
【課題】 真皮コラーゲン線維束構造を再構築する、新たな真皮コラーゲン線維束再構築剤を提供する。

【解決手段】 オイゲノール等のモノテルペンからなる真皮コラーゲン線維束再構築剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）に表される化合物及び／又はその塩からなる真皮コラーゲン線維束再構築剤。

【化1】

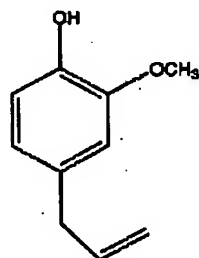


一般式（I）

（但し、式中R1、R2及びR3はそれぞれ独立にアルキル化されていても良い水酸基、炭素数1～4の脂肪族不飽和炭化水素基又は水素原子を表し、少なくとも1個の水酸基と1個の炭素数1～4の脂肪族不飽和炭化水素基を有するものとする。）

【請求項2】 一般式（I）に表される化合物が、下記化学構造式1に表される、オイゲノールであることを特徴とする、請求項1に記載の真皮コラーゲン線維束再構築剤。

【化2】



化学構造式1

【請求項3】 請求項1又は2に記載の真皮コラーゲン線維束再構築剤を含有する、しわの改善或いは予防用の皮膚外用剤。

【請求項4】 しわが真皮コラーゲン線維束の崩壊或いは構造の乱れに起因するものであることを特徴とする、請求項3に記載のしわ改善或いは予防用の皮膚外用剤。

【請求項5】 上記一般式（I）に表される化合物及び／又はその塩を含有することを特徴とする、真皮コラーゲン線維束の崩壊或いは構造の乱れに起因するしわの処置用の皮膚外用剤。

【請求項6】 一般式（I）に表される化合物がオイゲノールであることを特徴とする、請求項5に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、真皮コラーゲン線維束再構築剤及びそれを含有する、化粧品などの皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】人間は年齢とともにその形態が変化し、老化の兆候を見せる。皮膚に於けるこの様な兆候の一つにしわの形成が挙げられ、この様な兆候の形成の抑制が化粧料の大きなテーマとなっている。この様なしわの形成について、その発生メカニズムとしては1) エラスチンなどの皮膚弾力線維の断裂、断片化などに伴う弾力損失や2) 真皮コラーゲン線維束構造の崩壊乃至はその構造の乱れ等があるといわれている。このうち、1) エラスチンなどの皮膚弾力線維の断裂、断片化などに伴う弾力損失については、エラスチンの補給や大豆蛋白などによるエラスチンの断絶の抑制等の対応策が挙げられているが、2) 真皮コラーゲン線維束構造の崩壊乃至はその構造の乱れに対しては、僅かにウルソール酸及びその誘導体に真皮コラーゲン線維束の再構築作用が知られているにすぎず、真皮コラーゲン線維束構造を再構築する、新たな真皮コラーゲン線維束再構築剤の開発が望まれていた。

【0003】一方、オイゲノール、イソオイゲノール、デスメチルオイゲノール、デスメチルイソオイゲノールなどの後記一般式（I）に表される化合物やその塩は、化粧料などで香料成分として使用されているが、これらの化合物が前記真皮コラーゲン線維束再構築作用を有することは全く知られていなかったし、この様な化合物を皮膚外用剤に含有させて、真皮コラーゲン線維束構造を整え、しわの改善或いは予防を行うことも全く知られていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、この様な状況下為されたものであり、真皮コラーゲン線維束構造を再構築する、新たな真皮コラーゲン線維束再構築剤を提供することを課題とする。

【0005】

【課題の解決手段】この様な状況に鑑みて、本発明者らは、真皮コラーゲン線維束構造を再構築する、新たな真皮コラーゲン線維束再構築剤を求めて鋭意研究努力を重ねた結果、一般式（I）に表される化合物及び／又はその塩にそのような作用を見だし発明を完成させた。即ち、本発明は次に示す技術に関するものである。

（1）下記一般式（I）に表される化合物及び／又はその塩からなる真皮コラーゲン線維束再構築剤。

（2）一般式（I）に表される化合物が、下記化学構造式1に表される、オイゲノールであることを特徴とする、（1）に記載の真皮コラーゲン線維束再構築剤。

（3）（1）又は（2）に記載の真皮コラーゲン線維束再構築剤を含有する、しわの改善或いは予防用の皮膚外用剤。

(4) しわが真皮コラーゲン線維束の崩壊或いは構造の乱れに起因するものであることを特徴とする、(3)に記載のしわ改善或いは予防用の皮膚外用剤。

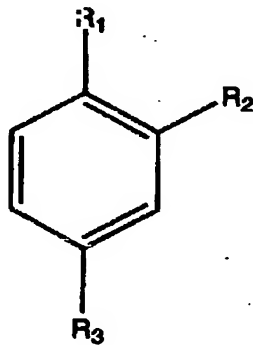
(5) 上記一般式(I)に表される化合物及び/又はその塩を含有することを特徴とする、真皮コラーゲン線維束の崩壊或いは構造の乱れに起因するしわの処置用の皮膚外用剤。

(6) 一般式(I)に表される化合物がオイゲノールであることを特徴とする、(5)に記載の皮膚外用剤。

以下、本発明について、実施の形態を中心に更に詳細に説明を加える。

【0006】

【化3】

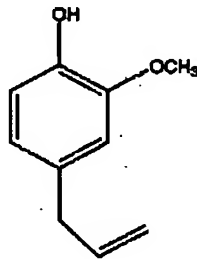


一般式(I)

(但し、式中R1、R2及びR3はそれぞれ独立にアルキル化されていても良い水酸基、炭素数1~4の脂肪族不飽和炭化水素基又は水素原子を表し、少なくとも1個の水酸基と1個の炭素数1~4の脂肪族不飽和炭化水素基を有するものとする。)

【0007】

【化4】



化学構造式1

【0008】

【発明の実施の形態】(1) 本発明の真皮コラーゲン線維束再構築剤

本発明の真皮コラーゲン線維束再構築剤は、上記一般式(I)に表される化合物及び/又はその塩からなる。式中水酸基とエーテルを形成するアルキル基としては炭素数1~4のものが好ましく、その中ではメチル基が特に好ましい。又、水酸基と不飽和炭化水素基の数はそれぞれ1個ずつあることが好ましく、他の基としては、前記

アルコキシ基が好ましい。これら一般式(I)に表される化合物は、何れも既知の化合物であり、試薬或いは香料成分として市販されており、その入手は極めて容易である。かかる一般式(I)に表される化合物としては、例えばオイゲノール、イソオイゲノール、デスメチルオイゲノール或いはデスメチルイソオイゲノールなどが例示でき、これらの中では薬効が高く、使用実績も充実しているオイゲノールを使用することが特に好ましい。

又、これらの化合物の塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定無く使用することが出来、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩やトリエタノールアミン塩などの有機アミン塩、アルギニン塩やリジン塩等の塩基性アミノ酸塩などが例示できる。これらの一般式(I)に表される化合物及び/又はその塩は、構造が乱された真皮コラーゲン線維束構造を再構築し、その構造を整え、以て、前記構造の乱れに起因するしわを改善させる作用を有する。この様な本発明の真皮コラーゲン線維束再構築剤は唯1種を用いることも出来るし、2種以上を組み合わせて用いることも出来る。これら本発明の真皮コラーゲン構造再構築剤の、皮膚外用剤に於ける好ましい含有量は、総量で皮膚外用剤全量に対して、0.01~10重量%であり、更に好ましくは0.05~5重量%である。これは、含有量が多すぎても効果が頭打ちになり、徒に処方自由度を損なう場合があり、少なすぎると、真皮コラーゲン線維束構造再構築作用を発揮しない場合があるからである。

【0009】(2) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記真皮コラーゲン線維束再構築剤を含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤としては、化粧品、皮膚外用医薬組成物などが好ましく例示でき、中でも化粧品に適用するのが特に好ましい。これは本発明の真皮コラーゲン線維束再構築剤の作用が緩和であり、加えて、このものの安全性が極めて高いため、長期連用に好適であるからである。本発明の皮膚外用剤は、含有する真皮コラーゲン線維束再構築剤の効果により、真皮コラーゲン線維束の崩壊又は構造の乱れに起因するしわの改善と予防に優れた作用を発揮する。

又、しわに至らないまでも、同様のメカニズムによって生じるキメのあれやはりの低下についても改善或いは予防する作用を示す。言い換えれば、真皮コラーゲン線維束構造の崩壊や構造の乱れに起因して起こる様々な生体には好ましくない事象を予防或いは改善し、美肌を具現化する作用を示す。この様な用途に用いることが本発明の皮膚外用剤に於いては好ましい。特筆すべきは、真皮コラーゲン線維束の崩壊や構造の乱れによって生じるシワへの効果であって、この様なしわは炎症を起こさない程度の紫外線に長時間当たることにより生成されるが、この様なしわに対する効果を発揮する皮膚外用剤は極めて

まれである。従って、本発明の皮膚外用剤は、このようなメカニズムで起こるしわ用に適用することが好ましい。本発明の皮膚外用剤に於いては、前記本発明の真皮コラーゲン線維束再構築剤以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ジメチコンやフェメチコン、アモジメチコン等のシリコン類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、キサンタンガム、グァーガム、カルボキシビニルポリマー、カチオン化セルロースエーテル、カチオン化グァーガムなどの増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、香料、色材、防腐剤、粉体等が好ましく例示できる。本発明の皮膚外用剤は、これらの任意成分と必須の成分とを常法に従って処理することにより、本発明の皮膚外用剤は製造することができる。又、上記真皮コラーゲン線維束再構築剤を上記の真皮コラーゲン線維束再構築の目的で含有させなくとも、これらの一般式 (I) に表される化合物及び／又はその塩を含有すれば、前記のしわに対する作用が得られるので、この様な前記一般式 (I) に表される化合物及び／又はその塩を含有する真皮コラーゲン線維束の崩壊又は構造の乱れに起因するしわの予防又は改善のための皮膚外用剤も、本発明の皮膚外用剤の技術的範囲に属する。

#### 【0010】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ限

真皮コラーゲン線維束再構築剤 1

グリセリン

1, 2-ペンタンジオール

ポリホスファチジルオキシエチルメタクリレート

フェノキシエタノール

エタノール

POE (60) 硬化ひまし油

水

0.1 重量部

5 重量部

4 重量部

0.1 重量部

0.1 重量部

5 重量部

0.1 重量部

85.6 重量部

【0014】<実施例4>上記実施例3の化粧水と、実施例3の化粧水の真皮コラーゲン線維束再構築剤 1 を水

定されないことはいうまでもない。

【0011】<実施例1>オイゲノール（真皮コラーゲン線維束再構築剤 1）について、真皮コラーゲン線維束再構築作用をイン・ビトロで調べた。即ち、3回/週の最小紅斑量の紫外線照射を5週連続して行ったヘアレスマウス（Hr-/Kud, 雌）の背部皮膚より、小片を切り出し、トリプシン処理をして皮膚由来の真皮繊維芽細胞を採取し、5代継代して用いた。培養条件は $5 \times 10^4$  ( $5 \times 10$  の4乗) 個/mlの細胞濃度で、1.0 mg/mlの酸可溶性コラーゲンを加え、10% FBS 加イーグルの最少培地で $10^{-4}$  ( $10$  の-4乗) %の真皮コラーゲン線維束再構築剤 1 を添加して7日間培養した。図1に0%添加（非添加）の写真（図面代用写真）を図2に $10^{-4}$  ( $10$  の-4乗) %添加の写真を示す。図1ではコラーゲン線維が無秩序に分布しているのに対して、図2ではコラーゲン線維が2、3本ずつまとまり、構造を作り始めていることがわかる。これにより、本発明の真皮コラーゲン線維束構造再構築剤 1 が、真皮に於いて真皮コラーゲンの再構築を促していることがわかる。

【0012】<実施例2>実施例1と同様に、イソオイゲノール（真皮コラーゲン線維束構造再構築剤 2）、デスメチルオイゲノール（真皮コラーゲン線維束構造再構築剤 3）及びデスメチルイソオイゲノール（真皮コラーゲン線維束構造再構築剤 4）について、真皮コラーゲン構造再構築作用を、真皮コラーゲン線維束再構築剤 1 を対照に調べた。即ち、真皮コラーゲン線維束再構築剤 1 の作用をスコア 2 とした場合、やや劣るが作用がみとめられるをスコア 1、作用が認められないをスコア 0、やや優れた作用が認められるをスコア 3 及び明確に優れた作用がみとめられるをスコア 4 として判定した。結果は、これらはどれもスコア 1 であり、真皮コラーゲン線維束再構築作用は認められるものの、その作用は真皮コラーゲン線維束再構築剤 1 より強くないことが判明した。

【0013】<実施例3>下記に示す処方に従って、本発明の真皮コラーゲン線維束の崩壊又は構造の乱れに起因する、しわの予防又は改善用の化粧料（化粧水）を作成した。即ち、処方成分を70℃で加熱、攪拌、可溶化し、攪拌冷却して化粧水を得た。

に置換した比較例1の化粧水に関して、1群5名のしわに悩むパネラーを用いて、長期連用試験（3ヶ月）を行

い、しわの改善を著効、効果あり、効果なしの3段階で評価したところ、実施例3の使用テスト群では、4名に著効、1名に効果ありが認められたが、比較例1は1名が効果ありのみであった。これより、本発明の皮膚外用剤である化粧水が、しわの改善に有効であると判断された。

【0015】＜実施例5＞以下に示す処方に従って、本発明の乳液を作成した。即ち、イ、ロ及びハの成分をそれぞれ70℃に加熱し、イにロを加え中和し、これにハ

|                      |          |
|----------------------|----------|
| イ                    |          |
| 1, 2-ペンタンジオール        | 5 重量部    |
| イソプレングリコール           | 4 重量部    |
| アクリル酸・メタクリル酸アルキルポリマー | 0.6 重量部  |
| フェノキシエタノール           | 0.1 重量部  |
| 水                    | 30 重量部   |
| ロ                    |          |
| 10%水酸化カリウム水溶液        | 3 重量部    |
| 水                    | 41.3 重量部 |
| ハ                    |          |
| スクワラン                | 5 重量部    |
| ホホバ油                 | 5 重量部    |
| オリーブ油                | 5 重量部    |
| 真皮コラーゲン線維束再構築剤1      | 1 重量部    |

【0016】＜実施例6＞下記に示す処方に従って、パック化粧料を作成した。即ち、処方成分を攪拌、均一化

|                 |          |
|-----------------|----------|
| 酢酸ビニルエマルジョン     | 40 重量部   |
| 1, 3-ブタンジオール    | 5 重量部    |
| グリセリン           | 5 重量部    |
| 1, 2-ペンタンジオール   | 5 重量部    |
| 真皮コラーゲン線維束再構築剤2 | 5 重量部    |
| フェノキシエタノール      | 0.2 重量部  |
| エチルパラベン         | 0.1 重量部  |
| 水               | 39.7 重量部 |

【0017】＜実施例7＞下記に示す処方に従って、パック化粧料を作成した。即ち、処方成分を攪拌、均一化

|                 |          |
|-----------------|----------|
| 酢酸ビニルエマルジョン     | 40 重量部   |
| 1, 3-ブタンジオール    | 5 重量部    |
| グリセリン           | 5 重量部    |
| 1, 2-ペンタンジオール   | 5 重量部    |
| 真皮コラーゲン線維束再構築剤3 | 5 重量部    |
| フェノキシエタノール      | 0.2 重量部  |
| エチルパラベン         | 0.1 重量部  |
| 水               | 39.7 重量部 |

【0018】＜実施例8＞下記に示す処方に従って、パック化粧料を作成した。即ち、処方成分を攪拌、均一化

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 酢酸ビニルエマルジョン     | 40 重量部 |
| 1, 3-ブタンジオール    | 5 重量部  |
| グリセリン           | 5 重量部  |
| 1, 2-ペンタンジオール   | 5 重量部  |
| 真皮コラーゲン線維束再構築剤4 | 5 重量部  |

を徐々に加え乳化した。これを攪拌冷却し、本発明の皮膚外用剤である乳液を作成した。このものを10名のパネラーを対象に4週間の実使用テストを行ったところ、5名に肌理の著効改善が観察され、4名に明かなハリの向上が認められた。又、この様な効果を全く乃至は殆ど認められないパネラーも1名存在し、これらのパネラーの肌理のあれやハリの低下のメカニズムが真皮コラーゲン線維束構造の崩壊や構造の乱れに起因しないことが推測された。

しパック化粧料とした。このものは肌理、ハリの改善及びしわ改善に有効であった。

しパック化粧料とした。このものは肌理、ハリの改善及びしわ改善に有効であった。

しパック化粧料とした。このものは肌理、ハリの改善及びしわ改善に有効であった。

フェノキシエタノール  
エチルパラベン  
水

0.2重量部  
0.1重量部  
39.7重量部

【0019】

【発明の効果】本発明によれば、真皮コラーゲン線維束構造を再構築する、新たな真皮コラーゲン線維束再構築剤を提供することができる。

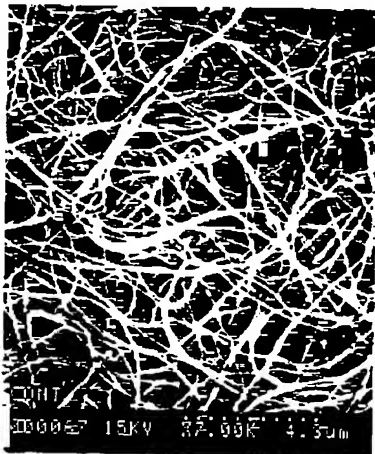
【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1のイン・ビトロの試験の真皮コラー

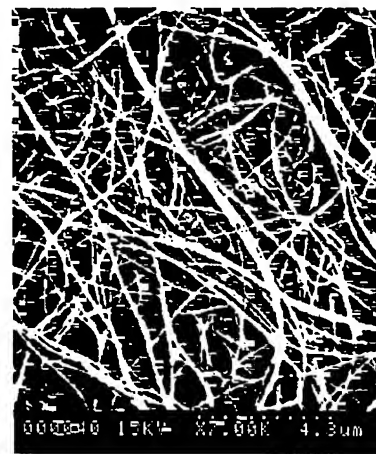
ゲン線維束再構築剤非添加の試験結果を示す図である。  
(図面代用写真)

【図2】 実施例1のイン・ビトロの試験の真皮コラーゲン線維束再構築剤10-4%添加の試験結果を示す図である。(図面代用写真)

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 P 17/00

識別記号

F I  
A 6 1 P 17/00

(参考)

Fターム(参考) 4C083 AA122 AB032 AC022 AC102  
AC112 AC122 AC151 AC152  
AC172 AC432 AC482 AC902  
AD092 CC04 CC05 CC07  
DD12 DD23 DD31 EE06 EE07  
EE12  
4C206 AA01 AA02 CA11 MA01 MA04  
MA83 ZA89